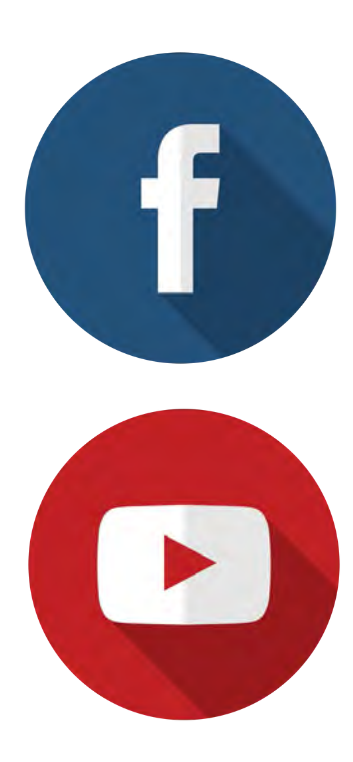
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucratif use.
Some articles are subject to the author's copyrights.
Our team does not own copyrights for some content we publish.
"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however , we are not able to contact all the authors.
If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com
All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.
Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.





LES DEFICITS IMMUNITAIRES CONGENITAUX ET LEUR EXPLORATION

Pr NADIA KECHOUT

PLAN

I. GÉNÉRALITÉS

II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

A. Développement des lymphocytes T

B. Développement des lymphocytes B

C. Rôle des cytokines

III. DÉFINITIONS

IV. SIGNES CLINIQUES

V. FRÉQUENCE

VI. INTÉRÊT D'ÉTUDE

VII. CLASSIFICATION

A. Déficits immunitaires combinés:
Déficits immunitaires combinés sévères
Déficit d'expression des molécules HLA de classe II
Syndrome d'Ommen

Déficits immunitaires à prédominance humorale:
Agammaglobulinémies
Déficit en IgA



VII. CLASSIFICATION (suite)

Syndrome d'Hyper IgM
Déficit immunitaire commun variable

-Déficits des cellules phagocytaires:

Neutropénie
Déficits en molécules d'adhésion
Granulomatose septique chronique

Déficits de l'immunité innée

Déficit en TLR

Déficits immunitaires avec manifestations syndromiques

Syndrome de Di-George

Syndrome de Wiskott-Aldrich

Ataxie-télangiectasie

Maladies par dysrégulation immune

Syndrome de Chediak-higashi

VIII. EXPLORATION

IX. TRAITEMENT

I. GÉNÉRALITÉS:

TCD4+

IFN γ

IL12

Ly B

Macrophage

TCD8+

Pc

CTL

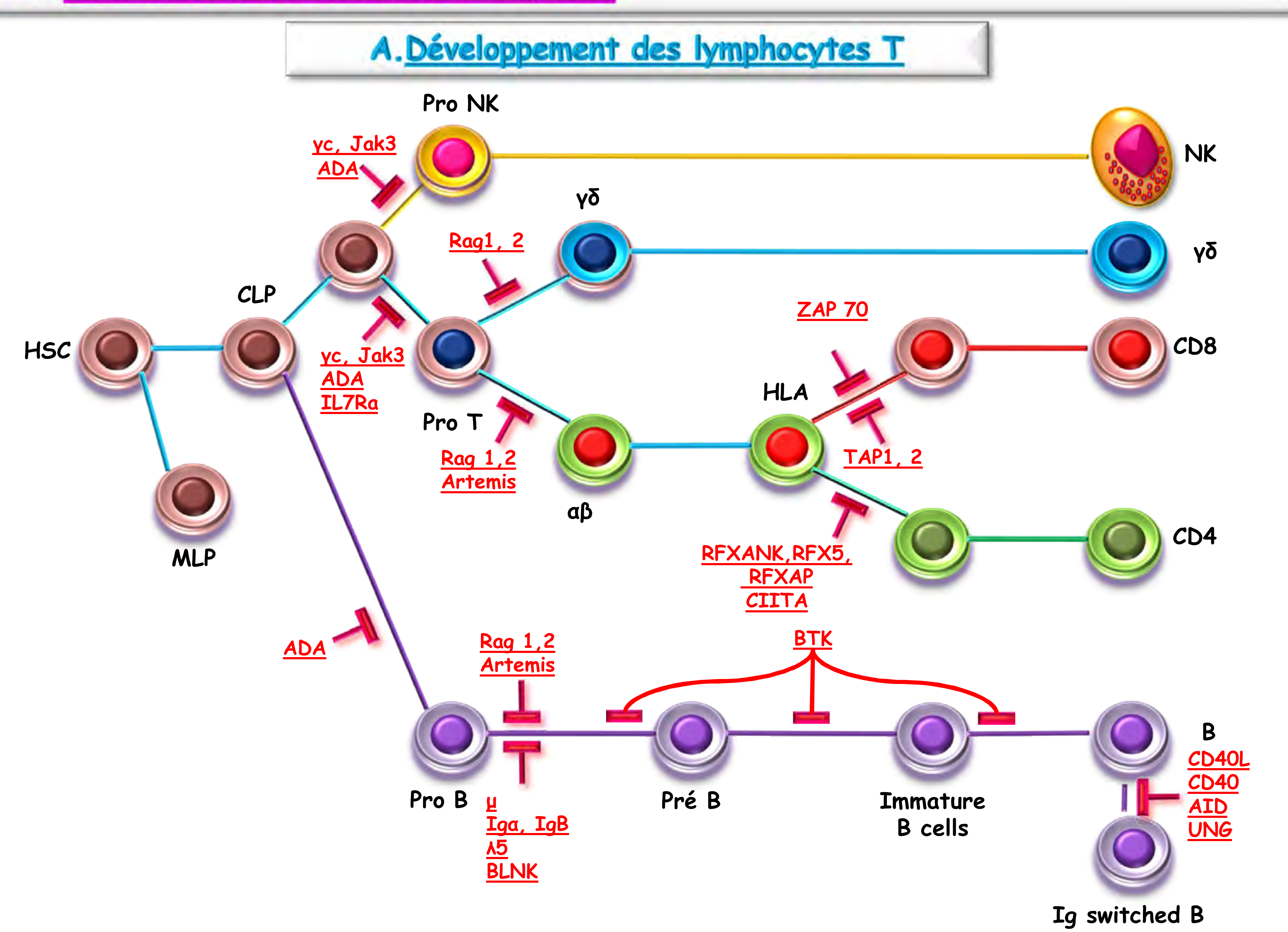
NADPH oxydase: dérivés de l'oxygènes: O_2^-, H_2O_2.



PNN

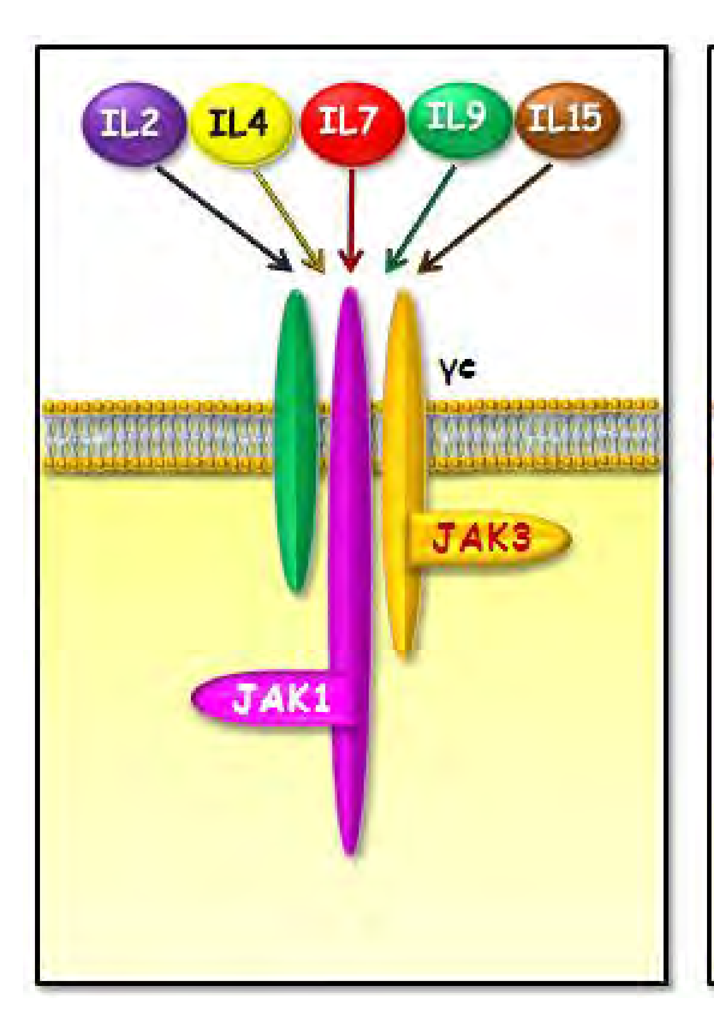
II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE:

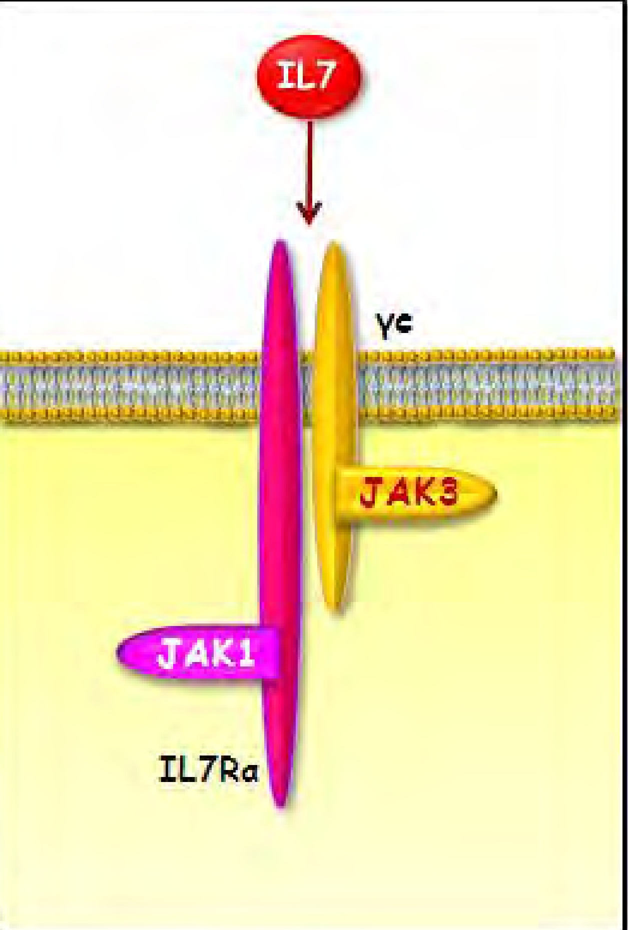
A. Développement des lymphocytes T



II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE:

C. Rôle des cytokines





Le déficit immunitaire est constitué lorsque l'insuffisance d'une ou de plusieurs fonctions immunologiques s'accompagne de manifestations pathologiques.

On distingue 2 types de déficits immunitaires :

1. Déficits immunitaires secondaires ou acquis

Conséquence :

- → **d'infections virales : HIV**
- → **d'affections malignes**
- → **de malnutrition**
- → **de traitement immunosuppresseur**

2. Déficits immunitaires primitifs ou héréditaires

Les déficits immunitaires primitifs et secondaires donnent le même spectre de manifestations: infections persistantes, sévères et récurrentes.

III. DÉFINITIONS:

➔ Les déficits immunitaires primitifs sont l'expression de défauts intrinsèques des cellules du système immunitaire. Ils sont dus, pour la plupart d'entre eux, à diverses mutations des gènes codant pour des molécules essentielles pour le fonctionnement de ce système.

➔ Ces déficits bien que rares, imposent un diagnostic précoce, élément majeur du pronostic de ces pathologies, à issue souvent fatale, en l'absence de traitement.

IV. SIGNES CLINIQUES:

1. Des infections récidivantes et sévères :

➔ Infections à germes intracellulaires : mycobactéries, candida, Pneumocystis jirovecci; survenant dès les premiers mois de la vie, dans les déficits de l'immunité cellulaire.

➔ Infections à germes pyogènes extra-cellulaires: pneumocoques, Haemophilus; touchant surtout la sphère ORL et les poumons survenant après le 6ème mois chez l'enfant, rarement chez l'adulte, dans les déficits immunitaires humoraux .

➔ Infections répétées atypiques ' sans pus' ou granulomatose de la peau, des poumons, de l'os, du périodonte : à staphylocoque, pyocyanique, mycobactéries, candida et aspergillus; survenant, chez l'enfant, dans les déficits de la phagocytose.

➔ Infections bactériennes récurrentes : surtout à Neisseria; survenant chez l'enfant ou plus tard, dans les déficits en complément (C3 et composés du complexe terminal)

IV. SIGNES CLINIQUES:

2. Des manifestations auto-immunes :

➔Cytopénies, vascularites, lupus..etc, sont décrits dans certains DIP.

3. Une hypoplasie des organes lymphoïdes :

➔Ganglions, amygdales dans les déficits humoraux ou cellulaires
➔ou du thymus dans les déficits profonds de l'immunité cellulaire

IV. SIGNES CLINIQUES:

4. Un syndrome lymphoprolifératif :

- ➔Observé au cours de nombreux déficits humoraux ou cellulaires mais il est, rarement, inaugural.
- ➔Souvent de type non hodgkinien parfois lié à une infection à EBV .
- ➔Néoplasies solides dues à un défaut de réparation chromosomique, comme dans l'ataxie-télangiectasie.

5. Divers autres signes :

- ➔Syndrome malformatif, retard mental, signes neurologiques peuvent constituer des signes d'orientation .
- ➔Cas connu ou suspecté dans la famille ou la fratrie.

Donc, selon le type d'infection et l'âge de survenue des symptômes, on suspectera, plus volontiers, un déficit de l'immunité humorale, cellulaire, ou des phagocytes.



Relativement rares séparément mais plus de 200 types de déficits immunitaires primitifs ont été identifiés.

Ils sont plus fréquents, dans les populations à forte consanguinité.

VI. INTÉRÊT D'ÉTUDE:

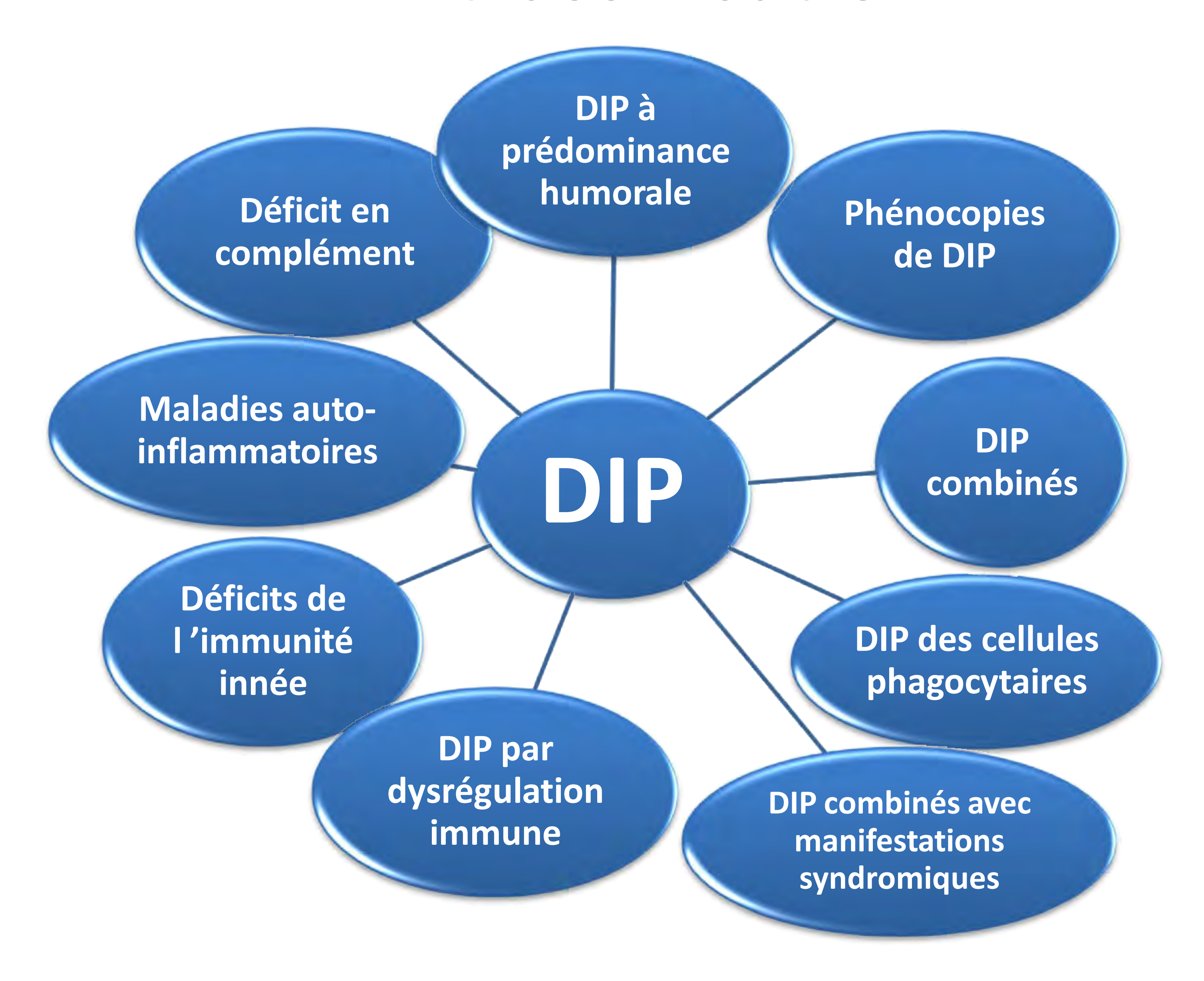
➔Ces modèles physiopathologiques ont contribué, grandement, à la compréhension du fonctionnement du système immunitaire (rôle des cellules et des molécules impliquées dans le fonctionnement physiologique de ce système).

➔Le terme de « véritable expérience de la nature » a été employé.

➔La compréhension de leurs bases moléculaires a rendu le diagnostic et le traitement plus spécifiques et plus efficaces.

➔La prise en charge précoce permet de réduire les coûts médicaux et sociaux de ces affections sévères.

DIP: Classification



VII. CLASSIFICATION:

Nous aborderons des exemples de quelques catégories de DIP

- Déficits immunitaires combinés (cellulaire et humorale).
- Déficits immunitaires à prédominance humorale.
- Déficits des cellules phagocytaires
- Déficits des composants de l'immunité innée.
- Déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques
- Déficits immunitaires par dysrégulation immune

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

➔Les déficits de l'immunité cellulaire sont caractérisés par la survenue, à un âge précoce, d'infections sévères à germes opportunistes et à parasitisme intracellulaire (Candida, Pneumocystis jirovecci, Toxoplasma gondii, mycobactéries), infections virales graves (ex : CMV)

➔Un retard de croissance est souvent retrouvé.

➔Les vaccinations à germes vivants, même atténués, sont contre-indiquées car elles peuvent provoquer des maladies mortelles : BCGite généralisée.

➔La transfusion de sang total ou de ses dérivés est, également, contre-indiquée, risque de GVH.

➔Lorsqu'une transfusion sanguine est impérative, il faut utiliser du sang déleucocyté ou irradié.

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

o **Sur le plan immunologique :**

- ➔ Lymphopénie touchant surtout les lymphocytes T.
- ➔ Absence ou diminution des réponses prolifératives (mitogènes, anti-CD3 ou antigènes spécifiques).
- ➔ Déficit global en Ig, généralement associé.

VII. CLASSIFICATION

A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

2. Déficit d'expression des molécules HLA de Classe II

3. Syndrome d'Ommen

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

Sont subdivisés en 4 groupes :

a. T-B-NK+SCID

b. T-B+NK-SCID

c. T-B+NK+SCID

d. T-B-NK-SCID

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

a. T-B-NK+SCID

a. 1. Déficit en RAG-1/-2 (Recombination Activating Gene)

a. 2. Déficit en ARTEMIS

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

a. T-B-NK+SCID

a. 1. Déficit en RAG 1/ 2 (Recombination Activating Gene)

➔RAG 1 et RAG 2 sont des enzymes restreintes aux lymphocytes T et B

➔Le déficit en RAG est à transmission autosomique récessive.

➔Défaut de recombinaison VDJ des gènes des Ig et du TCR.

➔Mutations des gènes RAG 1 ou RAG 2 : très peu de Lymphocytes T et B mais taux de NK normal.

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

a. T-B-NK+SCID

a. 2. Déficit en ARTEMIS

➔ Artemis est une enzyme qui se complexe avec DNA-PKcs : rôle dans l'ouverture de l'épingle à cheveux .

➔ Défaut de recombinaison des gènes VDJ.

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

b. T-B+NK-SCID

b.1. SCID X1: déficit de la chaine gamma commune

b.2. Déficit en jak3

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

b. T-B+NK-SCID

b.1. SCID X1

➔Le plus fréquent des SCID (50%) .

➔Transmission liée au sexe.

➔Déficit de la chaine la chaine γc.

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

b. T-B+NK-SCID

b.2. Déficit en jak3

➔ Le déficit en jak3 a un phénotype identique au SCID X1.
➔ Transmission autosomique récessive (TAR).

o **Sur le plan immunologique**

➔ Déficit en LyT et NK.
➔ LyB présents.
➔ Absence de transduction du signal après liaison des cytokines.

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

c. T-B+NK+SCID

c.1. Déficit de la chaine alpha du récepteur de l'IL7

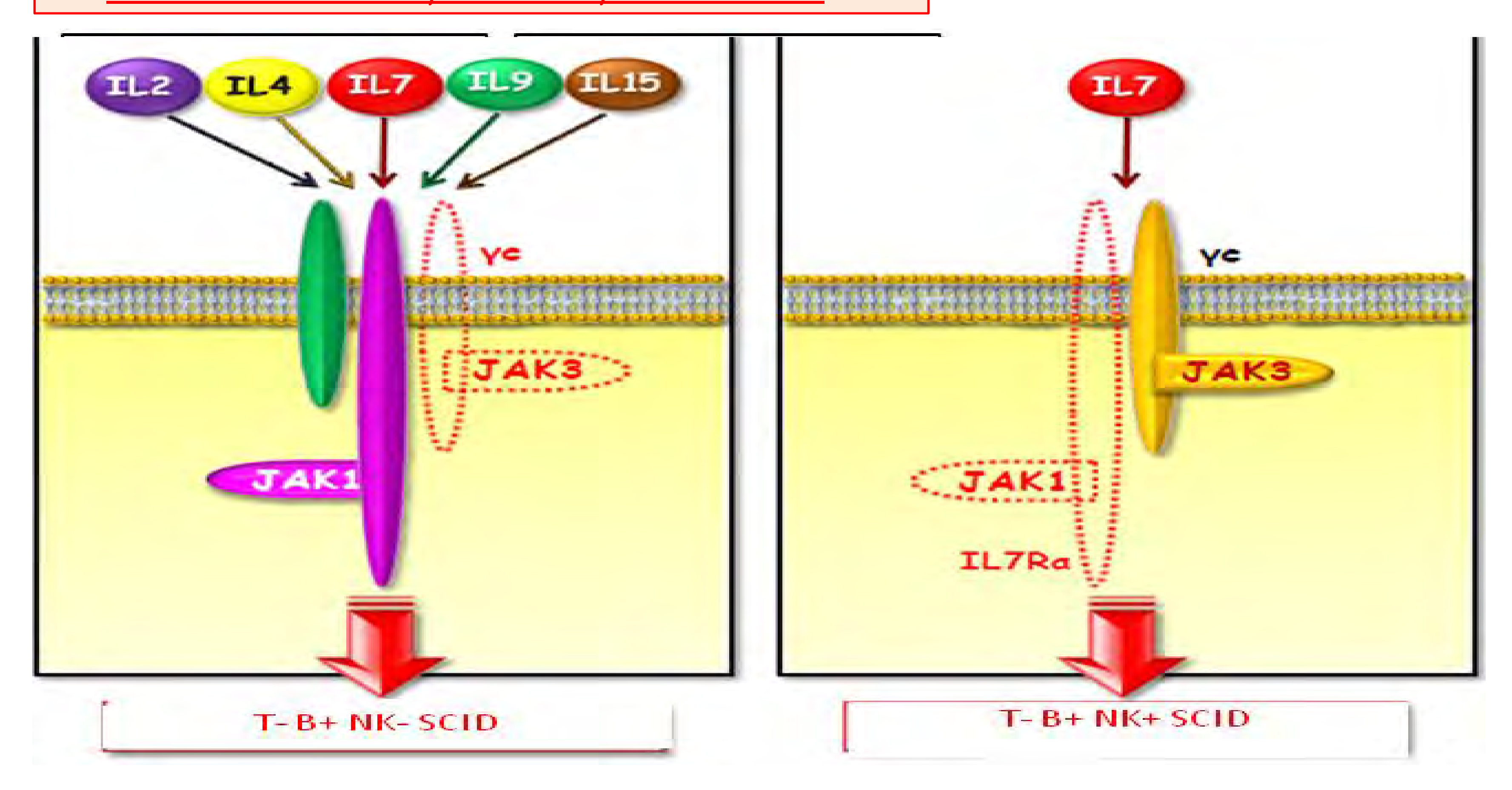
VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

c. T-B+NK+SCID

c.1. Déficit de la chaine alpha du récepteur de l'IL7 :



VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

d. T-B-NK-SCID

d.1. Déficit en adénosine déaminase

➔20% des SCID, à transmission autosomique récessive.

➔ADA est une enzyme intervenant dans le métabolisme des purines.

➔Le défaut de ADA entraîne une accumulation du dATP dans les GR et les lymphocytes.

➔Lymphocytotoxicité : déplétion en LyT, LyB et N

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

2. Déficits d'expression des molécules HLA de classe II

➔ Surtout dans les populations Maghrébines.
➔ Transmission autosomique récessive.
➔ **Déficit de régulation transcriptionnelle** des gènes codant les molécules HLA II

- **Sur le plan clinique**

➔ Se manifeste dès la 1ère année de vie par des infections broncho-pulmonaires à répétition, diarrhée chronique.

➔ L'évolution clinique est marquée par une dénutrition et une déshydratation secondaire à la **diarrhée chronique** et par la survenue fréquente d'hépatite et de cholangite souvent secondaire à une infection à cryptosporidies, de méningo-encéphalites virale

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

2. Déficits d'expression des molécules HLA de classe II

- Sur le plan immunologique

➔ Absence ou expression très faible des molécules HLA II sur les cellules qui normalement les expriment de façon constitutive (CPA, LyB), et absence d'expression de ces molécules sur les cellules où l'expression est induite après activation (LyT).

➔ Le nombre de LyT est normal mais il existe une profonde lymphopénie $TCD4^+$.

➔ La réponse proliférative et la production d'Ac en réponse aux antigènes est altérée.

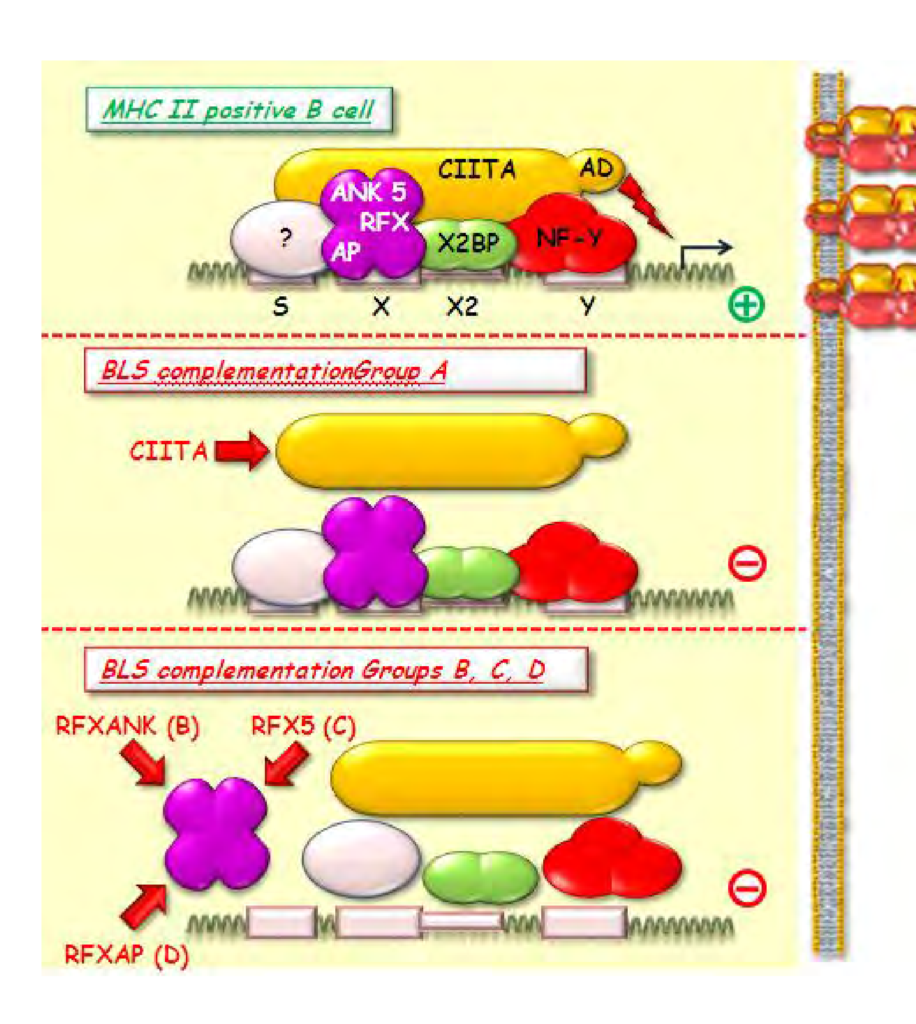
➔ La réponse proliférative aux mitogènes est conservée.

➔ Il existe le plus souvent une hypogammaglobulinémie

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

2. Déficits d'expression des molécules HLA de classe II



➔ Il s'agit d'un défaut dans l'un des facteurs régulant la transcription des molécules HLA de classe II: RFXANK, RFXAP, RFX5, CIITA.

VII. CLASSIFICATION:

A. Déficits immunitaires combinés

3. Syndrome d'OMMEN

Il existe des mutations hypomorphiques des gènes RAG1 et RAG 2 où les 2 protéines sont exprimées.

Sur le plan clinique

- ➔ Survenue précoce.
- ➔ Érythrodermie diffuse.
- ➔ Alopécie touchant le scalp et les sourcils.
- ➔ Diarrhée sévère.
- ➔ Hépato-splénomégalie.
- ➔ Adénopathies volumineuses

Sur le plan immunologique

- ➔ Hyperlymphocytose constante: 10000-20000/mm^3.
- ➔ Hyperéosinophilie.
- ➔ Taux de LyB normal ou diminué.
- ➔ Hypogammaglobulinémie profonde avec hyper-IgE.
- ➔ LyT oligoclonaux, activés.
- ➔ Prolifération aux mitogènes: médiocre.
- ➔ Prolifération aux antigènes: absente.

Sur le plan histologique

- ➔ Infiltration massive du derme, de l'épiderme et de l'intestin par des LyT.
- ➔ Malgré leur hypertrophie, les ganglions sont le siège d'une déplétion lymphocytaire
- ➔ Le thymus est hypoplasique

VII. CLASSIFICATION:

B. Déficits à prédominance humorale

➔Les déficits de l'immunité humorale sont caractérisés par des infections récurrentes à germes à parasitisme extracellulaire obligatoire, essentiellement pyogènes : streptocoques, méningocques, pseudomonas.

➔Les localisations électives : sphère ORL, appareil bronchopulmonaire, sinus, méninges, peau, conjonctives.

➔Il y a une fréquence élevée de septicémie et de gastroentérites (giardiase, lambliase).

- **Sur le plan immunologique**

➔Atteinte du développement des LyB.
➔Absence de réponse B aux LyT.

VII. CLASSIFICATION:

B. Déficits à prédominance humorale

1. Agammaglobulinémie

2. Déficit en IgA

3. Hypogammaglobulinémie d'expression variable (Common Variable Immunodeficiency, CVID)

4- Syndrome d'hyper IgM

VII. CLASSIFICATION:

B. Déficits à prédominance humorale

1. Agammaglobulinémie

1.1 Agammaglobulinémie liée au sexe ou maladie de Bruton

➔ 1er déficit en Ig décrit en 1952.

➔ Transmission liée au sexe (90% des agammaglobulinémies).

➔ Mutations de la tyrosine kinase cytoplasmique BTK (ou Bruton's agamma tyrosine kinase).

➔ le garçon atteint est protégé durant les 1ers mois de la vie par les IgG maternelles, la maladie se révèle assez tôt (6-10 mois de vie) par des infections bactériennes sévères et récidivantes à localisation, essentiellement, respiratoire ayant pour complications des bonchiectasies, parfois troubles digestifs

VII. CLASSIFICATION:

B. Déficits à prédominance humorale

- Dans 10% des agammaglobulinémies :

➔Pas de mutation BTK.

➔Transmission autosomique récessive :

a. Mutation de gènes codant : µ ou λ5.
b. Mutation du gène codant Ig α .
c-Mutation du gène codant Igβ
b-Mutation du gène codant BLNK (molécule adaptatrice qui intervient dans le signal BCR nécessaire pour le passage du stade proB au stade préB).

Sur le plan immunologique

Taux effondré des Ig (IgG < 2g/l), absence des autres classes et sous-classes d'Ig.

➔MO et OLP ne contiennent pas de plasmocytes.

➔Absence de LyB circulants (<2%).

➔Les LyT sont en nombre normal et sont fonctionnels.

➔L'immunité à médiation cellulaire est conservée.

➔Le myélogramme montre des cellules bloquées au stade proB.

VII. CLASSIFICATION:

B. Déficits à prédominance humorale

2. Déficit en IgA

➔Touche 1/700 caucasiens (1/18000 japonais).
➔Transmission autosomique récessive ou dominante, dans certaines familles.
➔Le plus souvent asymptomatique.
➔ou Infections respiratoires, digestives.
➔Absence totale ou quasi-totale d'IgA sans déficit des autres classes d'Ig.
➔Parfois un déficit en IgG_2 ou IgG_4 est associé.
➔Il faut être prudent avant d'affirmer un déficit en IgA : taux normal atteint vers l'âge de 7 ans , parfois plus tard.
➔Manifestations auto-immunes : PR, lupus, thyroidite de Hashimoto, maladie coeliaque .

o **Mécanisme**

➔Défaut de switch ou échec de différenciation terminale en plasmocytes producteurs d'IgA.
➔Dans plus de 50% des cas : Ac anti-IgA, risque de choc anaphylactique, la perfusion d'Ig étant contre-indiquée.

VII. CLASSIFICATION:

B. Déficits à prédominance humorale

3. Déficit immunitaire commun variable (Common Variable Immunodeficiency, CVID)

➔Déficit le plus fréquent après le déficit en IgA.

➔Syndrome mal défini.(un sous-groupe: mutations: TACI, ICOS)

➔Hétérogénéité clinique et étiopathogénique.

➔Se manifeste généralement à la 2ème ou 3ème décade.

➔Symptomatologie de déficit humoral (infections pulmonaires, à germes pyogènes, dilatation des bronches (diagnostiqué à ce stade), infections gastro-intestinales (à giardia et campylobacter jejuni).

➔Incidence élevée de syndromes lymphoprolifératifs.

➔Manifestations auto-immunes : anémie hémolytique, thrombocytopénie.

VII. CLASSIFICATION:

B. Déficits à prédominance humorale

3. Déficit immunitaire commun variable (Common Variable Immunodeficiency: CVID)

- **Sur le plan immunologique**

→ Anomalie de la production d'Ac.

→ **Taux des LB normal ou diminué (> 2%)**

→ Le taux des Ig peut être normal ou diminué touchant surtout les IgA.

→ Rapport $TCD4^+/TCD8^+$ diminué.

→ Plusieurs membres d'une même famille : CVID ou déficit en IgA.

VII. CLASSIFICATION:

4. Syndromes d'Hyper IgM

➔70% sont de transmission liée à l'X : est classé parmi les déficits immunitaires combinés.
➔30% à transmission autosomique récessive.

1) *Forme liée au sexe (HIGM1) :*

➔Mutation du gène CD40L qui est exprimé sur les LyT activés.
➔La liaison du CD40L au CD40 sur les LyB est nécessaire pour le switch.

VII. CLASSIFICATION

4. Syndromes d'Hyper IgM

2) Forme à transmission autosomique récessive

- Mutation de la "activation-induced cytidine deaminase" (AID), enzyme nécessaire pour le switch et les hypermutations somatiques. AID est exprimée électivement dans les centres germinatifs et elle est induite dans les LyB par stimulation avec LPS, CD40L et les cytokines appropriées.

- Mutation du CD40.

- Mutation de UNG: Uracyl DNA glycosylase

4. Syndromes d'Hyper IgM

o Sur le plan immunologique

➔Déficit en IgA et IgG.

➔**Taux normal ou augmenté des IgM**.

VII. CLASSIFICATION

C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

1. Neutropénie congénitale

2. Neutropénie cyclique

3. Déficit de mobilité

4. Défaut de formation et fonction des granules des PNN

VII. CLASSIFICATION

C. Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

Neutropénie

➔On parle de neutropénie, si le taux est : <1000/mm³ de 2-12 mois et <1500/mm³ après 1an.

➔Ces enfants présentent des infections bactériennes (Staphylocoques, Streptocoques) et mycotiques.

➔Le risque est faible quand le taux est >1000/mm³, modéré entre 500-1000/mm³ et il est important quand le taux est <500/mm³.

VII. CLASSIFICATION

C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

1. Neutropénie congénitale

- ➔Neutropénie < 200/mm^3.
- ➔Arrêt de la différenciation au stade promyélocyte.

VII. CLASSIFICATION

C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

2. Neutropénie cyclique

➔ Transmission autosomique dominante.

➔ Mutation du gène ELA2.

➔ Des neutropénies durant 3-6j, tous les 21 j avec un taux de PNN à la limite inférieure de la normale voire nul.

➔ 30% des patients avec neutropénie cyclique ont des cycles de 14 à 36j.

➔ Durant la période de neutropénie sévère : infections sévères mais en dehors de cette période, aucune symptomatologie.

➔ G-CSF : 1-5 ug/kg/j réduit la période de neutropénie .

VII. CLASSIFICATION

C- Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

3. Déficit de mobilité

a. Leucocyte Adhesion Deficiency 1 (LAD1)

b. LAD2

c. LAD3

VII. CLASSIFICATION

C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

3-Déficit de mobilité

a. Leucocyte Adhesion Deficiency 1 (LAD1)

➔Déficit en LFA -1 (CD11a/CD18) : molécule d'adhésion exprimée sur les leucocytes.

➔Ce déficit est le résultat de l'absence de la molécule CD18 (chaîne β2 intégrine).

➔Transmission autosomique récessive: mutation du gène ITGB2 codant CD18

➔Déficit d'expression du CD18 variable sur les leucocytes :

- Formes sévères <1%.
- Formes modérées ≈ 1-10%.

➔Déficit de mobilité, d'adhérence et d'endocytose.

➔Les patients présentent des infections cutanées, des gingivites, des fistules intestinales et périanales.

➔Dans les formes les plus sévères : omphalite, chute du cordon ombilical retardée, septicémie.

➔Hyperleucocytose > 100000/mm^3 typique.

VII. CLASSIFICATION

C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

3-Déficit de mobilité

b. LAD2

➔Décrit chez des enfants d'origine palestinienne.

➔Périodontite, retard mental et une petite taille.

➔Transmission autosomique récessive. Mutation de FLJ11320 qui code pour « GDP-fucose transporter ». En absence de celui-ci, la molécule sialyl-Lewis, ligand des sélectines (CD15) n'est pas produite.

Diagnostic: défaut d'expression du CD15.

VII. CLASSIFICATION

C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

3-Déficit de mobilité

c.LAD3

➔Phénotype identique au LAD I + hémorragies

➔Défaut d'activation des intégrines.

➔Transmission autosomique récessive: mutation du gène KINDLIN 3

VII. CLASSIFICATION

C- Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

3. Défaut de formation et fonction des granules des PNN

Granulomatose Septique chronique (GSC)

- **Sur le plan clinique**

➔ Se manifeste dès les 1ers mois de la vie.

➔ Infections sévères et récidivantes, surtout, à micro-organismes producteurs de catalase qui restent au niveau des cellules phagocytaires : formation de granulomes (Staphylocoques, Bacilles Gram -, Aspergillus).

➔ Infections cutanées : pyodermite.

➔ Infections des ganglions : adénite suppurée.

➔ Infections au niveau des poumons et du foie (abcès).

➔ Hépatosplénomégalie habituelle.

VII. CLASSIFICATION

C. Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

3. Défaut de formation et fonction des granules des PNN

.Granulomatose Septique Chronique

- **Sur le plan histologique**

➔Les lésions comportent une réaction granulomateuse

- **Sur le plan immunologique**

➔Immunité cellulaire et humorale normales.

➔Parfois hypergammaglobulinémie et hyperleucocytose.

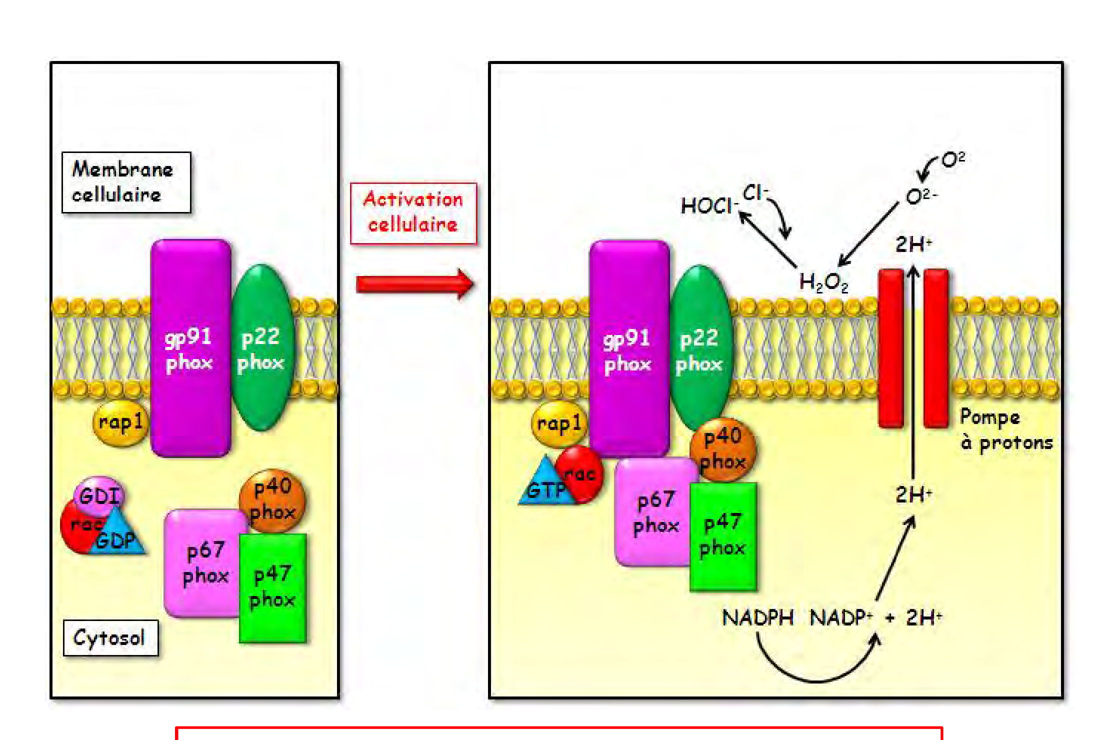
➔PNN : activité phagocytaire pratiquement normale, activité bactéricide diminuée : anomalie des tests de bactéricidie.

➔Incapacité des cellules phagocytaires à générer les anions superoxydes O^{2-} et le peroxyde d'hydrogène H_2O_2.

VII. CLASSIFICATION

C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

.Granulomatose Septique Chronique



Activation de la NADPH oxydase

➔ La NADPH oxydase est constituée de 5 S/U désignées par phox (phagocyte oxidase) :
- o gp91phox et p22phox formant le cytochrome b558;
- o et 3 S/U cytosoliques p47phox et p67phox et P40 phox.

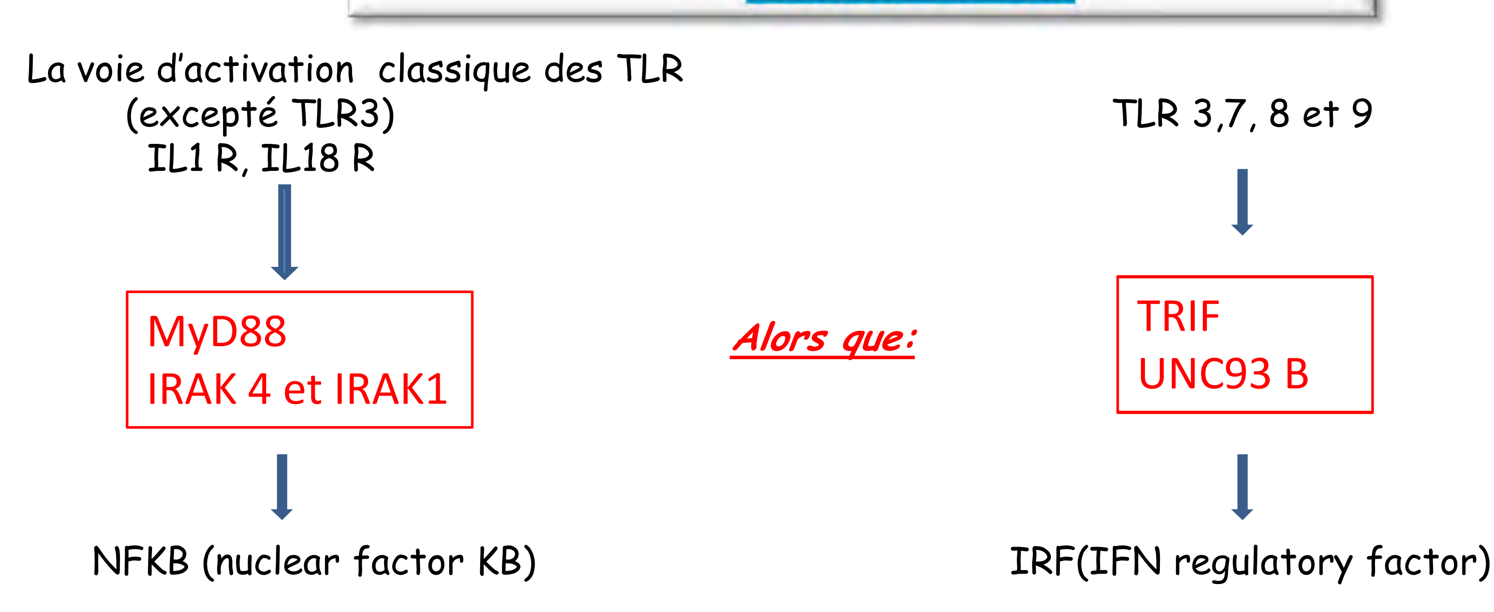
➔ Au cours de la phagocytose, les S/U cytosoliques sont phosphorylées, elles migrent vers la membrane et se lient au cytochrome b558. Le complexe, ainsi formé, agit comme une enzyme catalysant la réaction d'oxydation de la NADPH oxydase activant la production de O^{2-}.

➔ La CGD est causée par:
- o Mutation du gène CYBB codant gp91phox : forme liée au sexe ≈ 65% des cas,
- o 35 % des cas : transmission autosomique récessive.
  - Mutation de NCF1 codant p47phox ≈ 25%.
  - Mutation de NCF2 codant p67phox ≈ 5%
  - Mutation de CYBA codant p22phox ≈ 5%.

VII. CLASSIFICATION

D. Déficits en composants de l'immunité innée

Déficits en TLR



Cytokines inflammatoires
IL1, IL6, TNFα etc..

- Déficit IRAK 4 et MyD88: transmission autosomique récessive, infections pyogènes invasives et sévères qui deviennent moins fréquentes avec l'âge.
  Il n'y pas d'inflammation.
- Déficit en TLR 3: mutation hétérozygote , T autosomique dominante
  Déficit en UNC93B : TAR

Susceptibilité à l'encéphalite à herpes simplex virus1 (HSV1)
(Nb : IRAK= intracellular kinases IL1 receptor associated kinases)

VII. CLASSIFICATION

E. Déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques

1. Syndrome de Di-George

3. Syndrome de Wiskott-Aldrich

3. Ataxie-télangiectasie

VII. CLASSIFICATION

E. Déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques

1. Syndrome de Di-George

- **Sur le plan clinique:**

➔ Faciès particulier, implantation basse des oreilles, hypertélorisme
➔ Malformations cardiaques

- **Sur le plan immunologique**

➔ La lymphopénie est inconstante, surtout, au cours des 1ers mois de la vie.
➔ Les LyT sont en nombre réduit.
➔ La réponse proliférative aux mitogènes et aux antigènes est très diminuée.
➔ Les LyB sont en nombre normal.
➔ Taux des Ig normal ou diminué
➔ Délétion 22q11, transmission autosomique dominante ou mutation de novo
➔ Les formes partielles sont les plus fréquentes.
➔ Le pronostic immédiat est conditionné par l'atteinte cardiaque.

VII. CLASSIFICATION

E. Déficits immunitaires combinés vec manifestations syndromiques

2. Syndrome de Wiskott-Aldrich

➔Rare.
➔Transmission liée au sexe.
➔Mutation de WASP (Wiskott-Aldrich Syndrome Protein : exprimée sur toutes les cellules hématopoïétiques).

WASP + N-WASP + WAPE : Famille de protéines responsables de transduction de signaux de la membrane cellulaire au cytosquelette.

Syndrome associant :

1. Déficit immunitaire (infections bactériennes, virales, fongiques) apparaissant de façon progressive.
2. Thrombopénie (hémorragies : épistaxis, purpura…).
3. Eczéma

➔L'atteinte des plaquettes est constante (thrombopénie + thrombopathie).
➔Anomalie s'observant dès le plus jeune âge.
➔Le déficit immunitaire apparaît plus tard et de façon progressive.

➔Les manifestations auto-immunes sont fréquentes.
➔Incidence accrue de pathologies malignes chez les patients plus âgés (LNH).

VII. CLASSIFICATION

E. Déficits immunitaires combinés vec manifestations syndromiques

2. Syndrome de Wiskott-Aldrich

- **Sur le plan immunologique**

➔ Taux bas des IgM.
➔ Taux des IgG normal ou abaissé.
➔ Taux des IgA augmenté.
➔ **Défaut de production d'Ac anti-polysaccharides** (responsable d'infections à germes encapsulés (Haemophilus influenzae et pneumococcie).
➔ Lymphopénie inconstante, variable selon le patient et au cours du temps, touchant, surtout, les LyTCD4+.

➔ Réponses prolifératives normales ou abaissées : mitogènes et antigènes.

➔ Réponse proliférative absente ou très faible : Ac anti-CD3.

➔ Le pronostic est sévère , l'évolution est fatale :
- Infections 59%.
- Hémorragies : 27%.
- Cancers : 5%.

VII. CLASSIFICATION

E. Déficits immunitaires combinés vec manifestations syndromiques

3. Ataxie-télangiectasie

➔ Transmission autosomique récessive.
➔ Mutation du gène ATM (Ataxia Telangiectasia Mutations)

- **Sur le plan clinique**

➔ Télangiectasies oculaires et cutanées.

➔ Ataxie cérébelleuse due à une dégénérescence des cellules de Purkinje.

➔ Susceptibilité à développer des lymphomes et carcinomes épithéliaux.

➔ Infections bronchopulmonaires et ORL.

➔ Dégenerescence hypophysaire avec retard de croissance, hypogonadisme.

➔ Association fréquente d'un diabète de type II.

VII. CLASSIFICATION

E. Déficits immunitaires combinés vec manifestations syndromiques

3. Ataxie-télangiectasie

- **Mécanisme**

➔ Sensibilité aux radiations ionisantes : Fragilité de l'ADN, cassures chromosomiques (Translocation, inversion) touchant les régions 7p14, 7q35, 14q12, 14q32.

➔ Les Régions où se produisent les cassures correspondent, précisément, aux loci du TCR γ, β, α et des chaînes lourdes des Ig.

➔ Altération progressive des fonctions lymphocytaires.

➔ Les cellules de ces patients ont un sensibilité anormalement augmentée aux radiations ionisantes.

- **Sur le plan immunologique**

➔ Déficit de l'immunité humorale : IgG_2, IgA, IgE.
➔ Taux des IgM augmenté.

➔ Lymphopénie et diminution des réponses proliférations aux antigènes (touchant, principalement, les LyT).

➔ Taux élevé de l'αFP, dans 95% des cas.

VII. CLASSIFICATION

F. Maladies par dysrégulation immune

a. Syndrome de Chediak-Higashi (CHS)

➔ Transmission autosomique récessive.

➔ Mutation de Lyst, qui a un rôle dans la régulation du trafic lysosomial.

➔ Granules géantes dans les cellules nucléées (absence d'exocytose des granules qui fusionnent).

➔ L'anomalie atteint :

- Les polynucléaires (déficit du chimiotactisme, de la dégranulation).
- Les lymphocytes (altération de la cytotoxicité des LyT et NK).
- Les mélanocytes (albinisme, photophobie, altération de la vision nocturne).
- Les cellules de Schwann (neuropathie périphérique).

VII. CLASSIFICATION

F. Maladies par dysrégulation immune

a. Syndrome de Chediak-Higashi (CHS)

Sur le plan clinique

- ➔Infections bactériennes récurrentes surtout à Staphylococus aureus, Streptocoques B hémolytique.
- ➔Albinisme partiel oculo-cutané du à une anomalie de la maturation des mélanosomes.
- ➔Adénopathies, splénomégalie, pancytopénie avec une thrombopénie majeure
- ➔Neuropathie périphérique progressive apparaissant vers l'âge de 5 ans, nystagmus.
- ➔Retard mental

Sur le plan immunologique

Neutropénie avec anomalies de la mobilité et du chimiotactisme des granulocytes et monocytes.

Défaut d'apoptose

VIII. EXPLORATION

➔Malades avec déficit en Ig, en complément, en phagocytes : infections à germes pyogènes.

➔Malades avec déficit de l'immunité cellulaire : infections opportunistes ubiquitaires : levures, virus germes à parasitisme intracellulaire.

Donc le type d'infections, orientera le type d'exploration à faire.

➔ Faire un examen clinique soigneux : volume de la rate, foie, présence d'amygdales, végétations adénoïdes.

➔Radio du poumon : volume du thymus.

L'exploration doit être menée en tenant compte des critères de diagnostic (paramètres essentiellement immunologiques) de chaque DIP

VIII. EXPLORATION

A. Exploration de l'immunité cellulaire

B. Exploration de l'immunité humorale

C. Examens spécifiques

D. Examens réservés aux laboratoires de recherche

E. Analyse génétique et diagnostic prénatal

F. Autres tests

VIII. EXPLORATION

A. Exploration de l'immunité cellulaire

➔NFS avec équilibre leucocytaire: lymphocytes-polynucléaires-monocytes.

➔Tests cutanés (Delayed Cutaneous Hypersensitivity : DCH). L'hypersensibilité retardée est dépendante des LyT sensibilisés auparavant par l'antigène. Les antigènes les plus utilisés : PPD (tuberculine), candida, anatoxine tétanique, toxine diphtérique :

- 0,1 ml en intradermoréaction,
- Lecture après 48 -72h : induration.

- DCH positive : informative,
- DCH négative : difficile à interpréter parce que la DCH est influencée par : l'âge, le traitement par des stéroïdes.

NB: Le DNCB est contre-indiqué.

➔ Numération par immunophénotypage lymphocytaire: T, B et NK en utilisant des Ac (marqués par des fluorochromes) dirigés contre les marqueurs spécifiques de chaque population:

-Anti CD3/anti CD4 pour les TCD4+.
- Anti CD3/anti CD8 pour les TCD8+.
- Anti CD19 pour les lymphocytes B.
-Anti CD16/anti CD56 pour les lymphocytes NK.

VIII. EXPLORATION

A. Exploration de l'immunité cellulaire

o Tests fonctionnels:

Nécessite une activation préalable soit par:

➔ Des Mitogènes : PHA (phyto-hémagglutinine).

➔ Des Antigènes : PPD (tuberculine), anatoxine tétanique, candida albicans selon sensibilisation antérieure.

➔ L'activation des lymphocytes peut être évaluée par:

- l'expression des Ag d'activation : CD69, CD25, CD40 Ligand, HLA de classe II.

- Par la mesure de la prolifération : après 3-5j selon le stimulant (mitogène: 3j; antigène: 5j) et ce en mesurant le signal radio-actif généré par l'incorporation de la thymidine tritiée dans les cellules qui ont proliféré.

VIII. EXPLORATION

B. Exploration de l'immunité humorale

➔ Dosage pondéral des Ig G, A, M, E :

La concentration des Ig varie avec l'âge et l'environnement et d'un individu à un autre

Des taux normaux d'Ig ne signifient pas qu'il n'y a pas de déficit en Ac et, dans ce cas, il faut étudier les **réponses anticorps post-vaccinales (Ac antitétanique, anti-diphtérique)** ou post-infectieuses en cas de forte suspicion de DI.

➔ Un dosage des sous-classes d'IgG ne doit être fait que si le taux des IgG est dans les normes ou dans les limites de la normale ou en cas de déficit en Ac (défaut de réponses aux protéines ou aux polysaccharides) et il n'est pratiqué qu'après l'âge de 2 ans.

VIII. EXPLORATION

C. Autres examens

o Déficit en ADA

→ Détermination de l'activité enzymatique dans les GR.

→ Déficit de ces enzymes : accumulation intracellulaire de métabolites des bases puriques lesquels, après relargage, sont retrouvés à des taux élevés, dans le sang et les urines (dATP).

o Neutropénie

→ On parle de neutropénie si le taux des PNN < 1500/mm^3, mais les manifestations cliniques ne surviennent que si le taux < 300/mm^3.

→ Pour démontrer la neutropénie cyclique : évaluer les taux 1x/semaine pendant au moins 4 semaines en notant les symptômes journaliers.

o Granulomatose Septique Chronique

→ Test de réduction du nitrobleu de tétrazolium (NBT): le NBT est un produit de couleur jaune clair qui en présence d'anions superoxydes (générés par une NADPH oxydase fonctionnelle) précipite sous forme de formazan (précipité bleu-violet dans les PNN). L'absence de précipité permet de faire le diagnostic de granulomatose septique chronique.

VIII. EXPLORATION

C. Autres examens

- **Déficit en molécules d'adhésion**

➔ Evaluer l'expression du CD18 pour la suspicion de LAD 1.

➔ Evaluer l'expression du CD15 pour la suspicion de LAD 2.

- **Syndrome de Chediak-higashi**

➔ Identification de grosses vacuoles dans le cheveu.

IX. TRAITEMENT

A. Traitement symptomatique

B. Greffe de moelle osseuse

C. CAT devant le déficit en ADA

IX. TRAITEMENT

A. Traitement symptomatique

1. Traitement Antibiotique et anti-fongique

Traitement curatif et préventif.

2. Perfusion d'Ig

➔Introduite en 1950 : perfusion en IV (tous les 21-30j) ou en IM toutes les semaines.

➔La préparation contient surtout : IgG_1, IgG_2, faiblement IgG_3, absence d'IgG_4.

3. Drainage postural et kinésithérapie

Pour éviter les bronchiectasies ou pour retarder leur évolution au cours des déficits de l'immunité humorale

4. Limiter l'exposition aux UV et aux radiations artificielles

(Radiographie) au cours de l'ataxie-télangiectasie

IX. TRAITEMENT

B. Greffe de cellules souches hématopoiétiques

Génotypiquement identique.

- SCID : surtout déficit en ADA, dysgénésie réticulaire.
- WA, LAD I, déficit en HLA de classe II, neutropénie congénitale
- Syndrome d'Hyper IgM lié au sexe et CHS.

IX. TRAITEMENT

C. CAT devant un déficit en ADA

➔La transfusion de GR irradiés n'est pas suffisante pour éliminer les métabolites toxiques.

➔Déficit en ADA : administration hebdomadaire, ADA bovine modifiée par conjugaison au PEG.

➔Traitement de choix : greffe de MO

Des réversions de mutations ont été décrites pour SCID X1 et déficit en ADA.